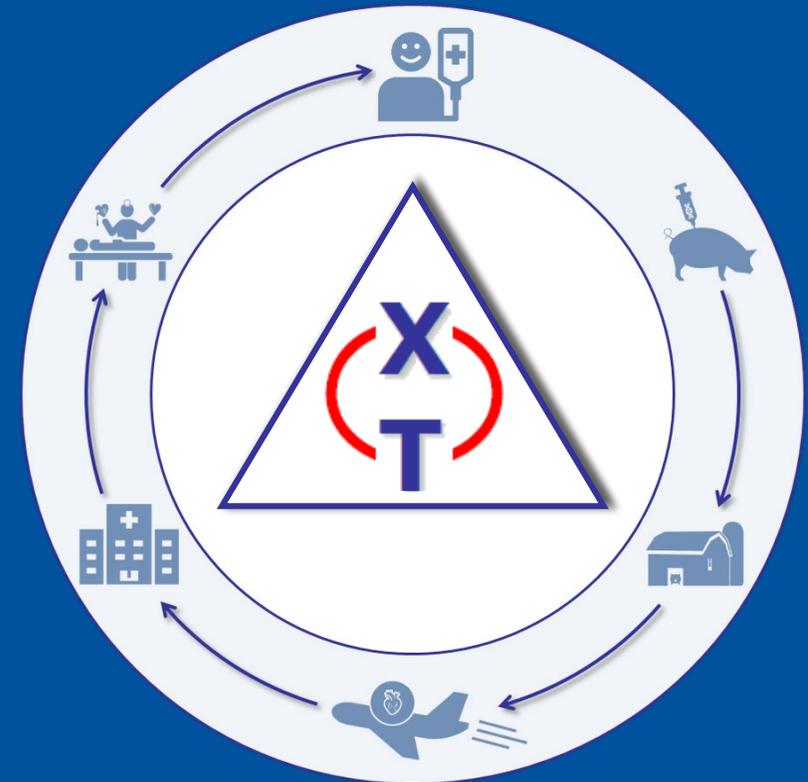


Xenotransplantation – kommt sie noch oder ist sie schon da?

Elisabeth Kemter

Gene Center
& Center for Innovative Medical Models
LMU Munich

E.Kemter@lmu.de



Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Unternehmen

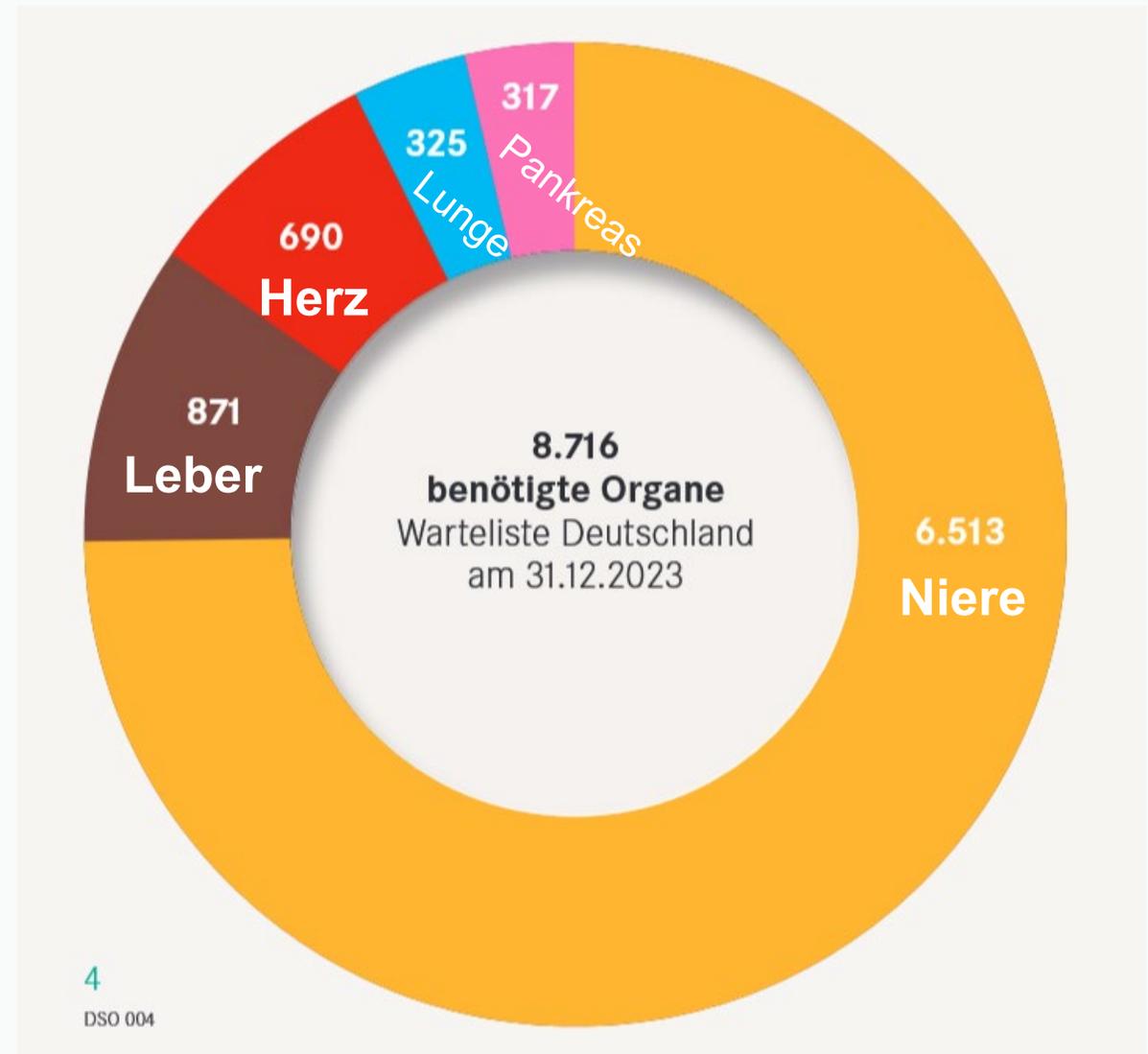
XTransplant GmbH, Starnberg

Verbindungen

(Honorar für Vortrags-, Autoren-, Gutachter- oder Beratungstätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Geld aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)

Co-Founder

Spenderorgan-Mangel in Deutschland



Schweine als Organspender für die Xenotransplantation

Konkordant



Vorteile:

- Physiologisch kompatibel
- Abstoßungsreaktionen beherrschbar

Nachteile:

- Lange Trächtigkeitsdauer
- Wenige Nachkommen
- Organe für Erwachsene zu klein
- Hohes Infektionsrisiko
- Hohe Kosten
- Ethische Bedenken

Diskordant



Vorteile:

- Anatomisch und physiologisch ähnlich
- Hohe Reproduktionsrate
- Organgröße passt für Erwachsene
- DPF-Haltung möglich
- Geringere ethische Hürden
- **Genetische Modifikation etabliert**

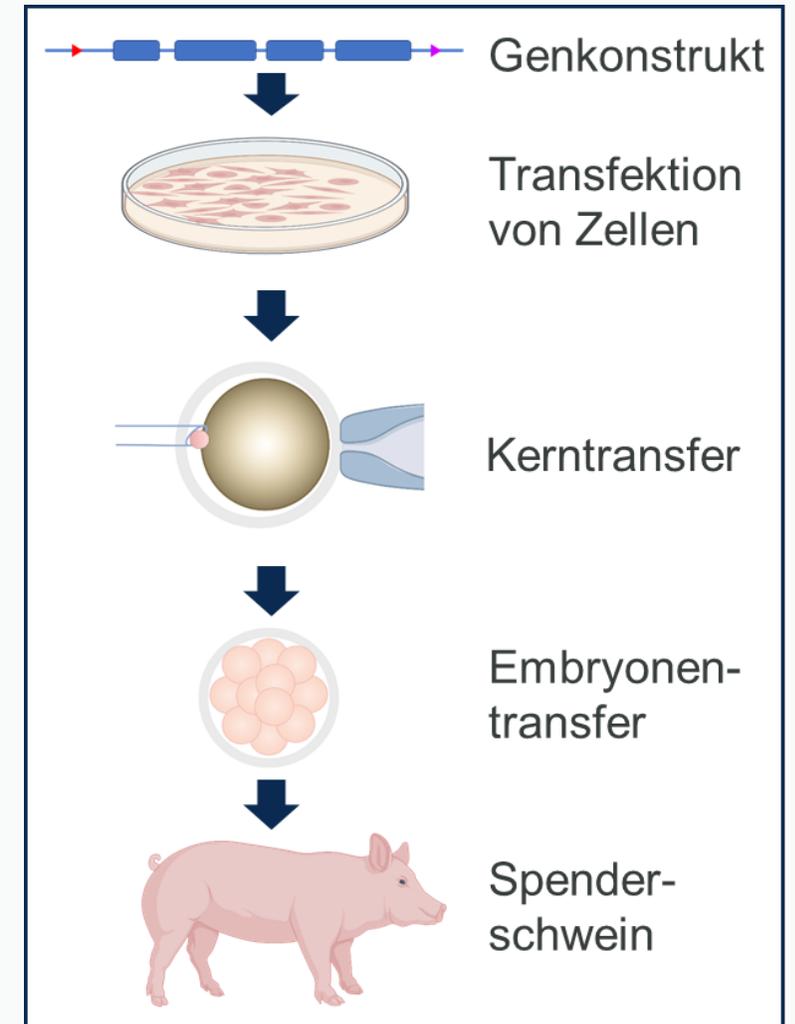
Nachteile:

- Hyperakute / humorale Abstoßung
- Physiologische Inkompatibilitäten



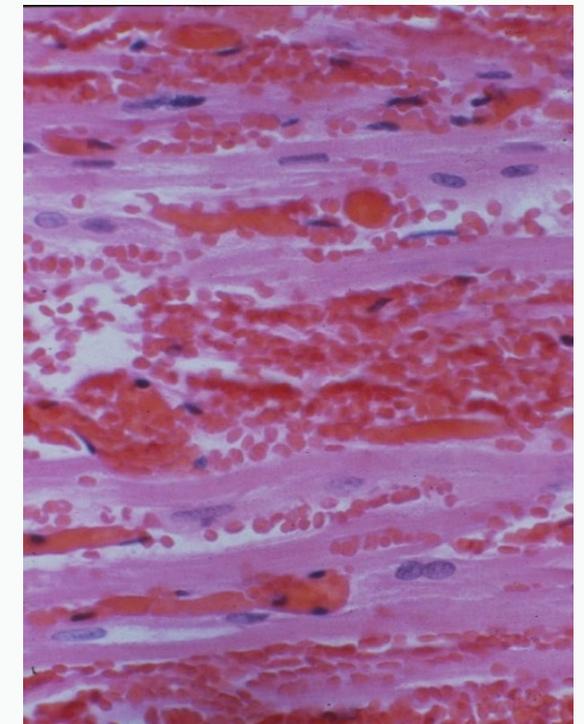
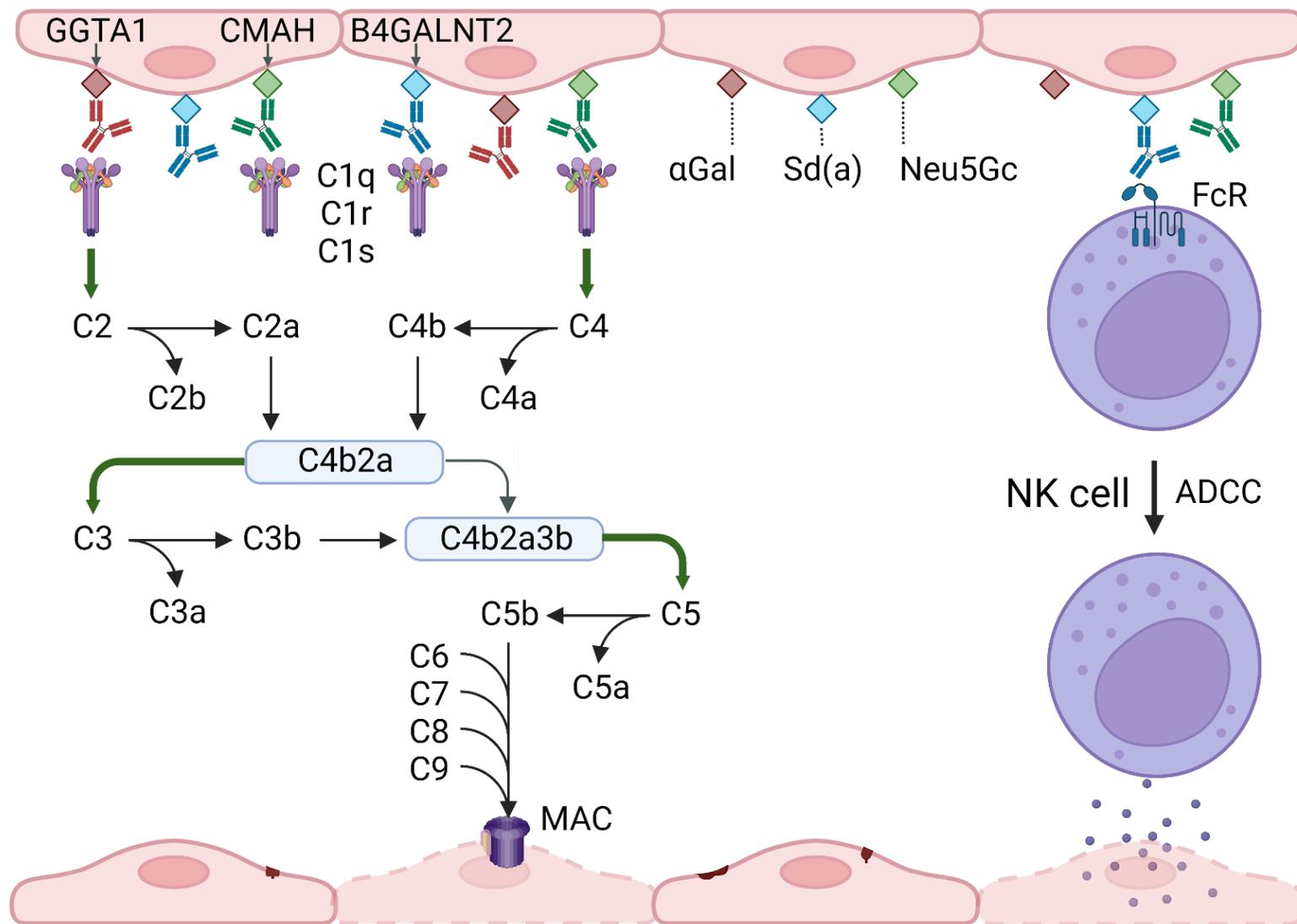
Methoden zur genetischen Modifikation von Schweinen

- 2014 Gene Editing mit Hilfe des CRISPR/Cas Systems
- 2012 Gene Editing mit Hilfe von TALENs
Gene Targeting mit Hilfe non modifizierten BAC-Vektoren
Erste induzierbare Transgen-Expression
- 2011 Gene Editing mit Hilfe von Zinkfinger-Nukleasen
Transposon-basierter Gentransfer
- 2008 Gene Targeting mit Hilfe von AAV-Vektoren
- 2003 Lentiviraler Gentransfer
- 2002 Gene Targeting in somatischen Zellen und Kerntransfer
Spermienvermittelter Gentransfer
- 1985 DNA-Mikroinjektion in die Vorkerne von Zygoten



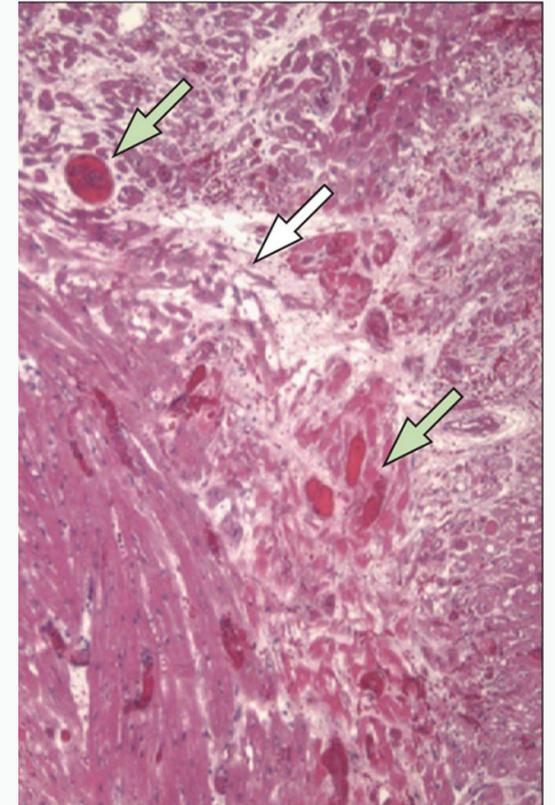
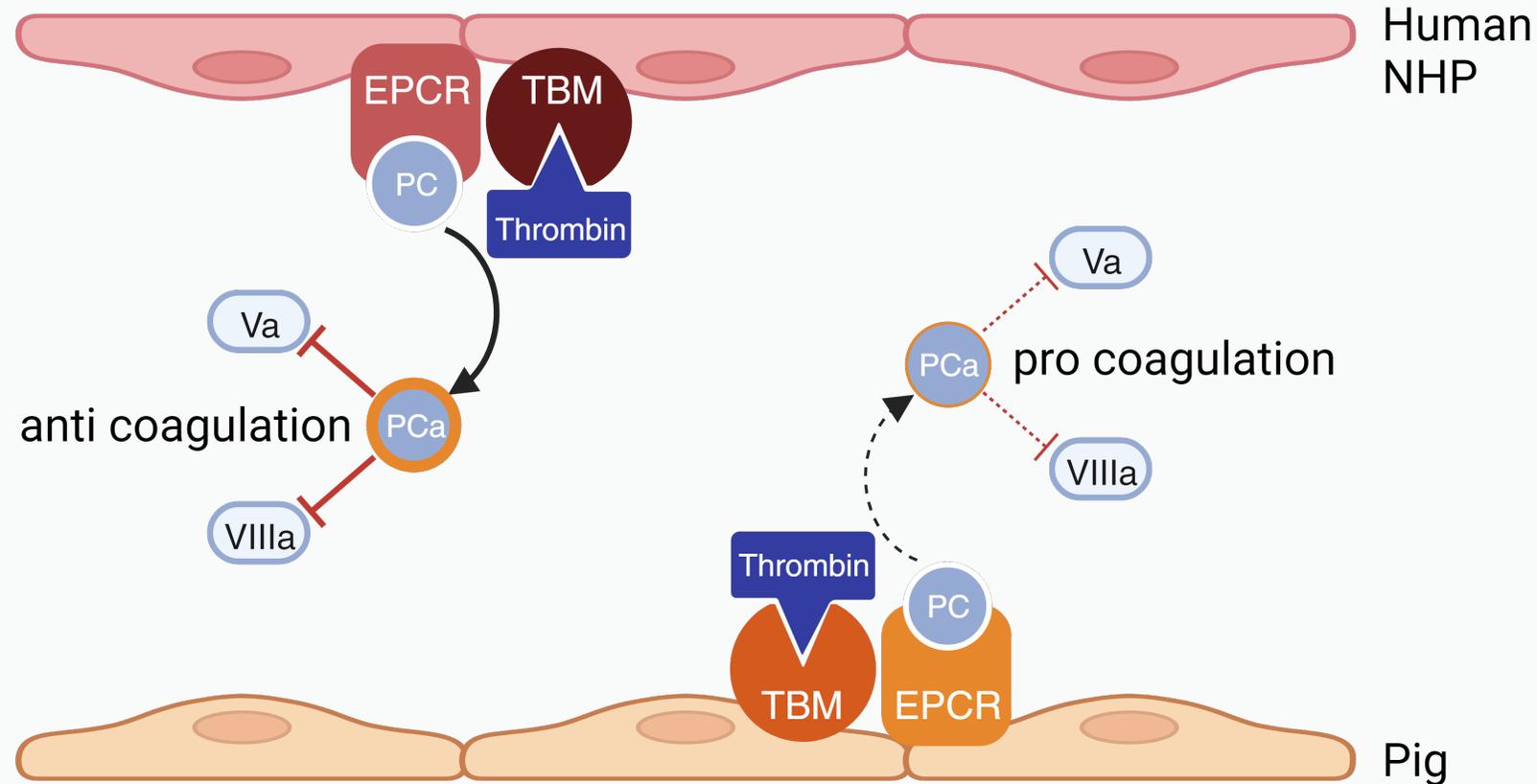
Hyperakute Abstoßung von porzinen Xenotransplantaten

Endothel
Schwein



Xenogene Gerinnungsstörung

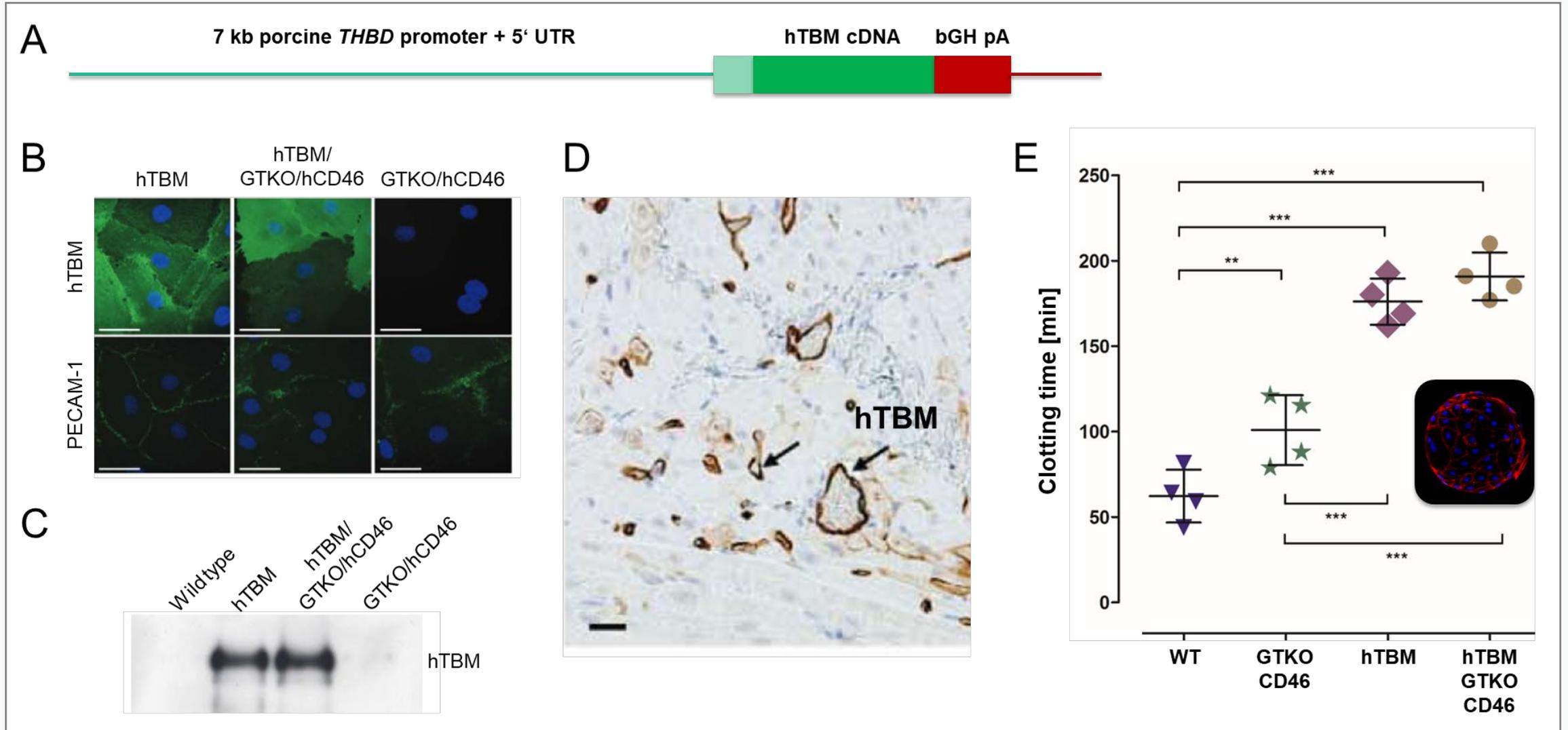
Allogene Transplantation



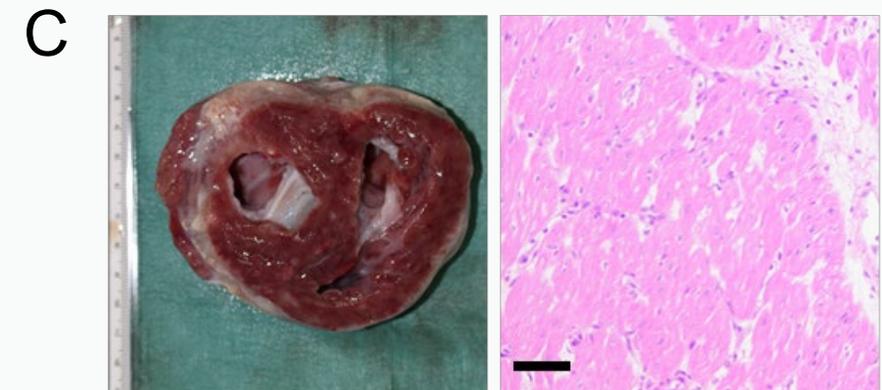
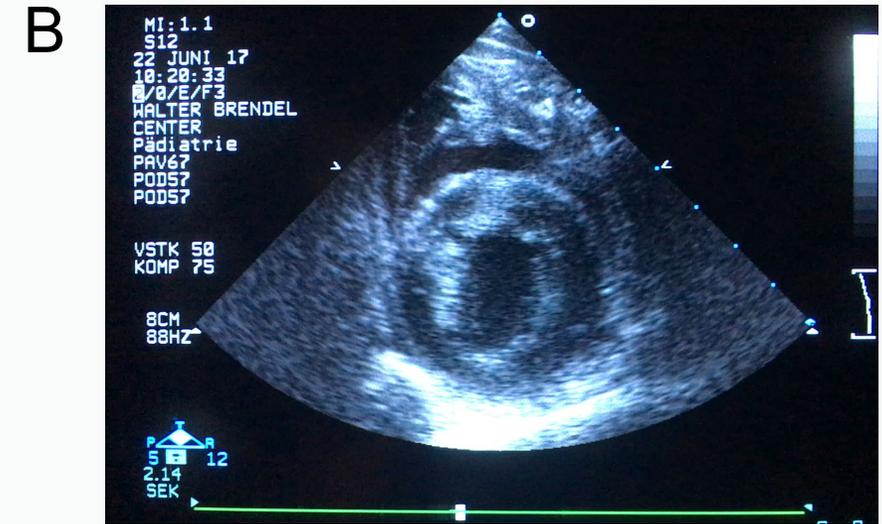
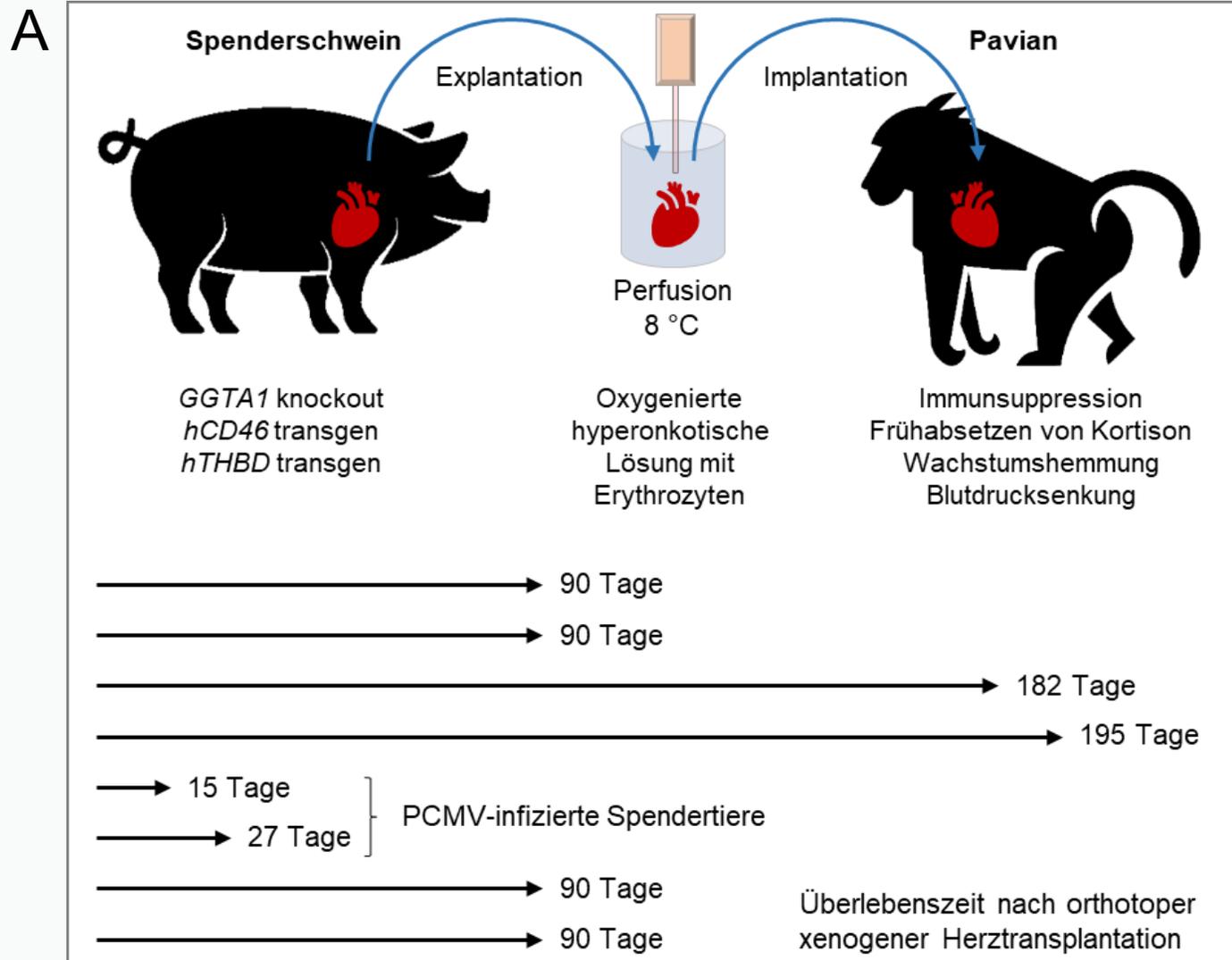
Xenogene Transplantation

Porzines Thrombomodulin bindet humanes Thrombin, ist aber ein schwacher Kofaktor für die Aktivierung von Protein C → Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie

Transgene Schweine mit humanem Thrombomodulin



Orthotope xenogene Herztransplantation im Pavianmodell



Klinische Heilversuche in Baltimore, MD, USA

**Herz von 10x GM,
aus Kerntransfer abstammenden
Spender-Schwein**

Knock-outs:

- GGTA1
- CMAH
- B4GALNT2
- **GHR**

Transgene:

- hCD46
- hCD55
- hCD47
- hHO1
- hTBM
- hEPCR



Jan 7, 2022: David Bennett
60 d Überlebensdauer:
† PCMV Infektion + Abstoßung

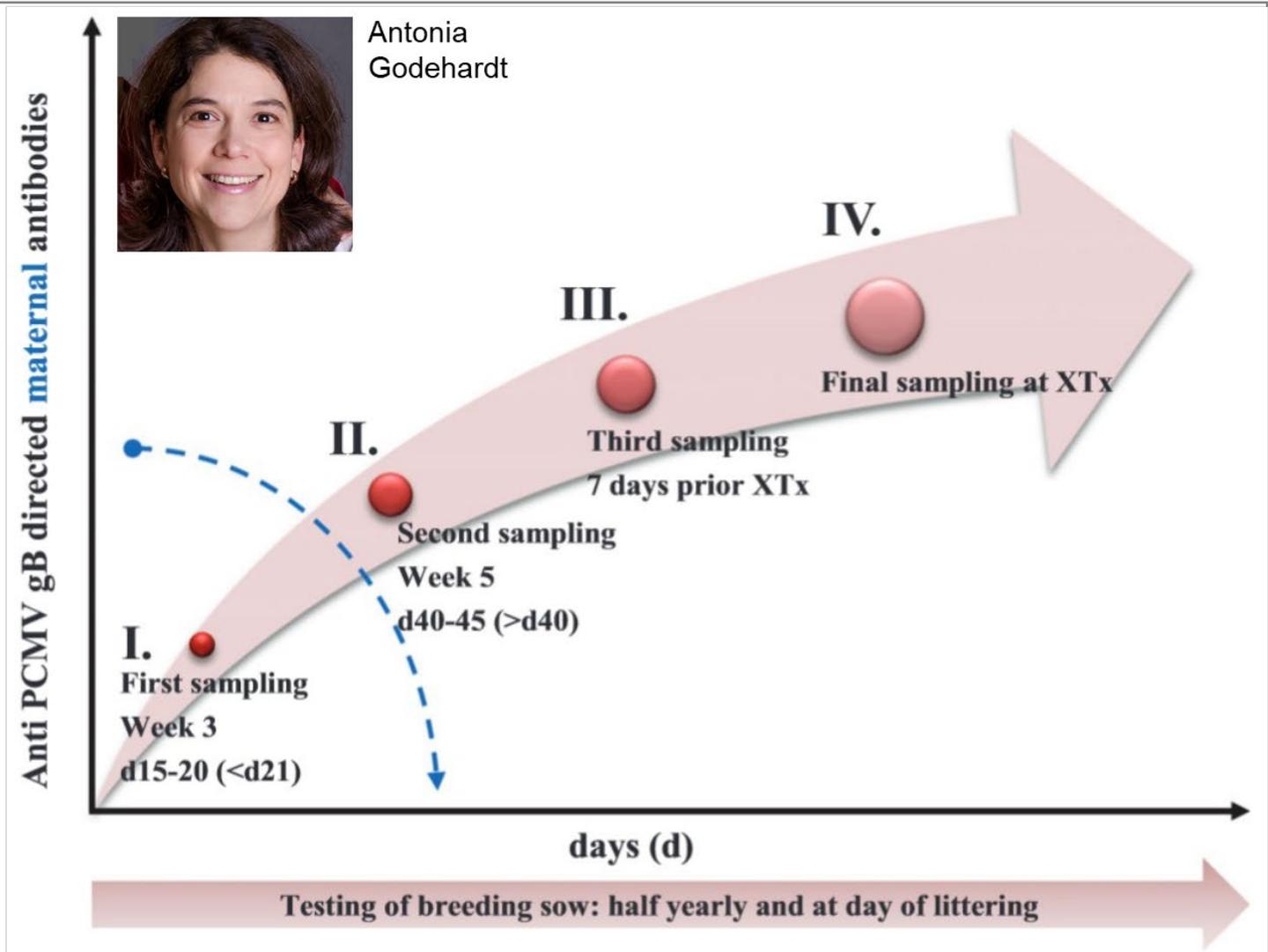


Sep 20, 2023: Lawrence Faucette
40 d Überlebensdauer:
† Abstoßung

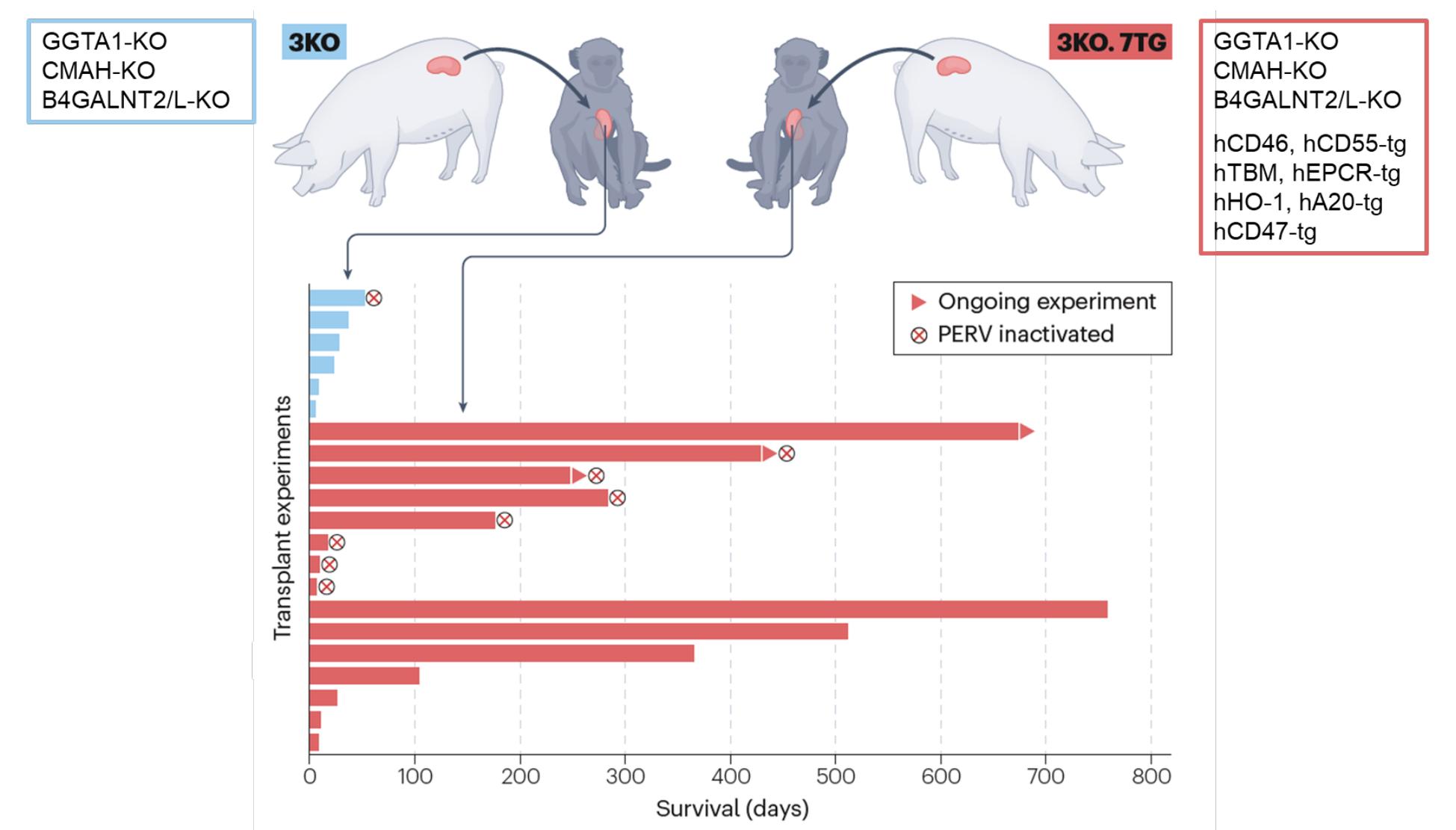
Infektion mit PCMV kann sicher ausgeschlossen werden

PCR and peptide based PCMV detection in pig - development and application of a combined testing procedure differentiating newly from latent infected pigs

Fischer N, Gulich B, Keßler B, Längin M, Fishman JA, Wolf E, Boller K, Tönjes RR, Godehardt AW

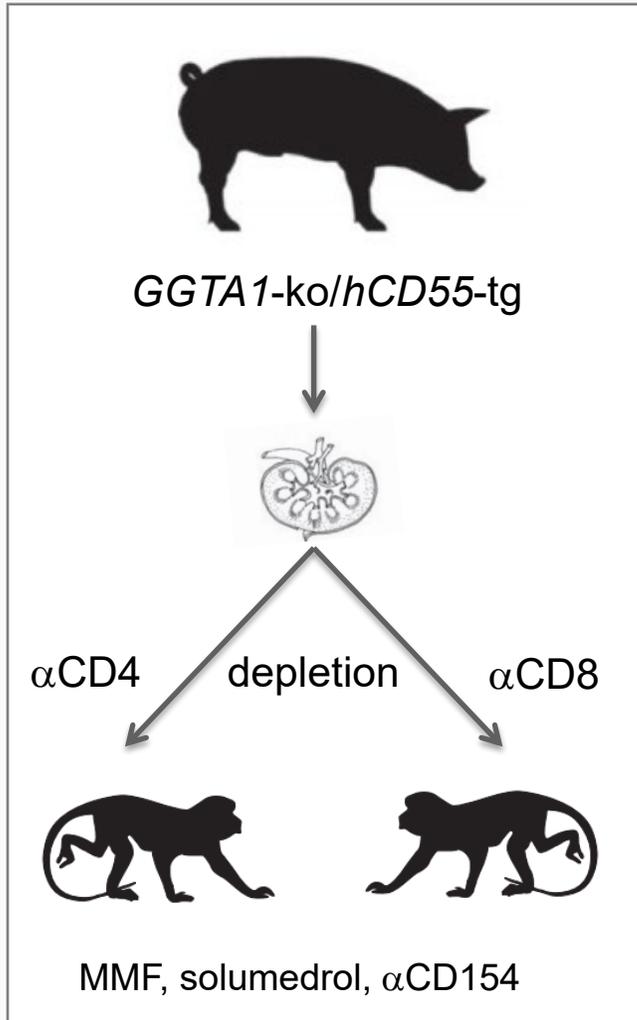


Xenogene Nierentransplantation in Cynomolgus-Makaken



Anand et al., Nature 622, 393-401 (2023); Commentary: Wolf & Reichart, Nat Rev Nephrol 20, 204-205 (2024)

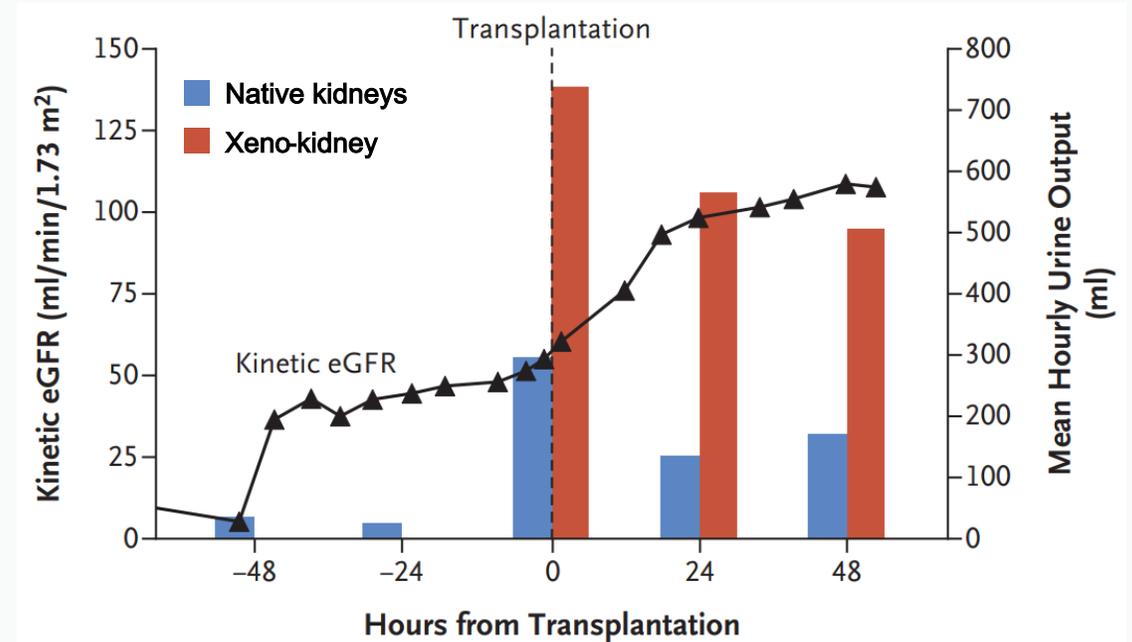
Xenogene Nierentransplantation in Cynomolgus-Makaken



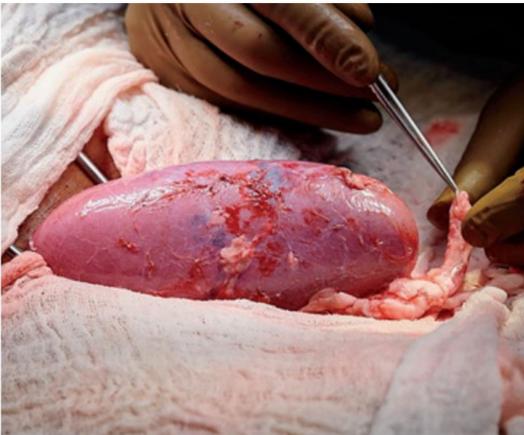
Treatment group	Donor weight (kg)	Recipient weight (kg)	Recipient pretransplant IgG mean fluorescent intensity (MFI)	Cold ischemia time (min)	Survival (d)
High titer	16.8	3.60	8983	195	6
α CD4 ⁺ α CD8 ⁺ anti-CD154	16.8	3.65	2960	90	310
	15.0	3.20	1041	93	160
	25.5	4.42	1699	45	406
		3.70	1049	147	18
	35.8	4.04	2273	51	115
α CD4 ⁺ anti-CD154		4.11	966	180	>400
	25.0	3.92	1195	200	499
	30.6	4.07	1340	235	414
	37.0	5.87	1446	62	>70
	α CD8 ⁺ anti-CD154	25.0	5.18	1969	40
30.6		4.41	2159	150	6
37.0		8.58	979	132	6

Xenogene Nierentransplantation bei Hirntoten

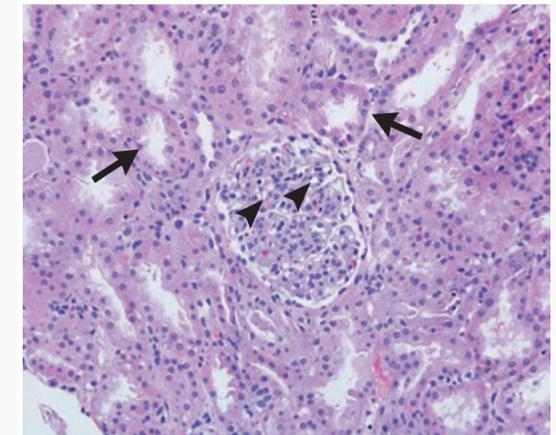
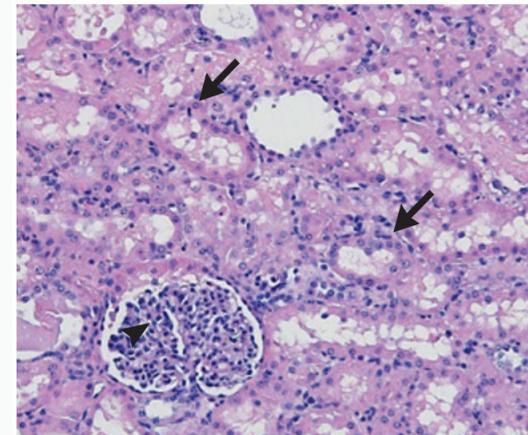
- Nieren von *GGTA1*-KO-Schweinen
- Urinproduktion wenige Augenblicke nach Reperfusion und während der gesamten Studie (54 Stunden)
- Kinetische eGFR stieg kontinuierlich an
- Kreatininspiegel sank
- Keine Anzeichen einer hyperakuten oder Antikörpervermittelten Abstoßung in Biopsien nach 6, 24, 48 und 54 Stunden



A Recipient 1, after Perfusion



B Recipient 1, at 54 Hr



Two-Month Study of Pig Kidney Xenotransplantation Gives New Hope to the Future of the Organ Supply



The NYU Langone Transplant Institute team concluded its two-month study of a transplanted genetically engineered pig kidney into a human. PHOTO: JOE CARROTTA

Xenogene Nierentransplantation bei Patienten

Home - News - Press Release

PRESS RELEASE · 5 MINUTE READ · MAR | 21 | 2024

World's First Genetically-Edited Pig Kidney Transplant into Living Recipient Performed at Massachusetts General Hospital

Brandon Chase · bchase7@mgb.org



- Transplantation einer gentechnisch veränderten Schweineniere in einen 62-jährigen Mann (Rick Slayman) mit terminaler Nierenerkrankung
- Spenderschwein von eGenesis (Cambridge, MA), 10-fach genetisch modifiziert
- Der Empfänger starb nach **52 Tagen** aus einem Grund, der nicht direkt mit dem Xenotransplantat zusammenhing.

Xenogene Nierentransplantation bei Patienten

- 54-jährige Patientin (Lisa Pisano) mit chronischer Nieren- und Herzinsuffizienz
- Implantation eines LVAD und einer *GGTA1*-KO-Thymo-Niere
- Allmählich versagende Xeno-Niere wurde nach **47 Tagen** entfernt
- Die Patientin starb am 9. Juli 2024

RESEARCH, INNOVATION, PRESS RELEASES | APRIL 24, 2024

First-Ever Combined Heart Pump & Gene-Edited Pig Kidney Transplant Gives New Hope to Patient with Terminal Illness



Xenotransplantation – kommt sie noch oder ist sie schon da?

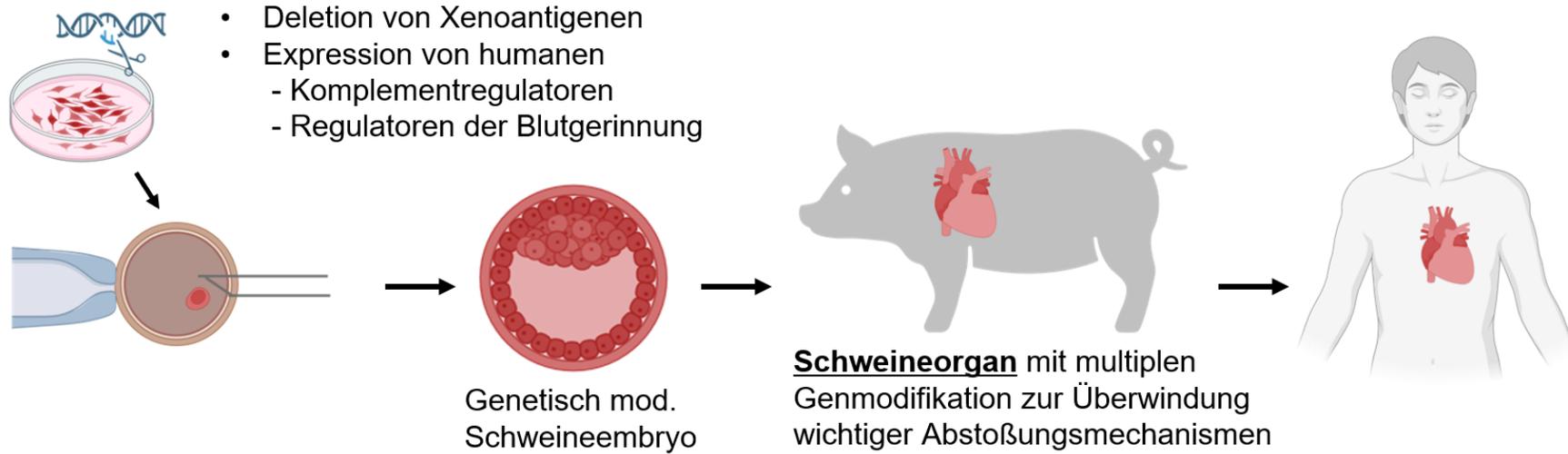
- Welche Schritte sind notwendig für die xenogene Organ-Tx?

Welche Schritte sind notwendig für die xenogene Organ-Tx?

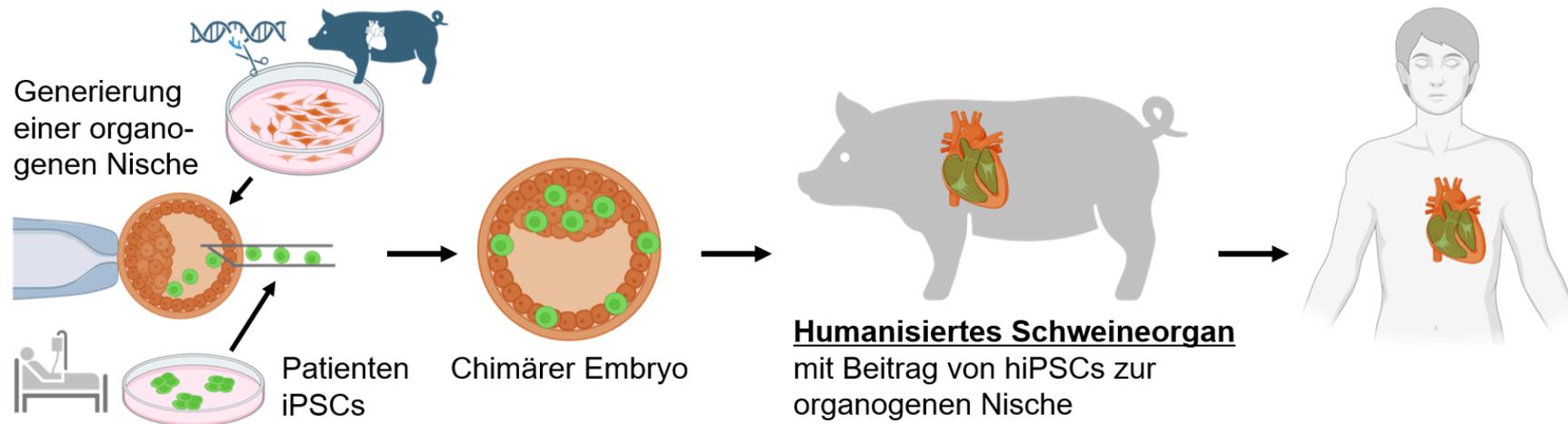
- Entwicklung optimaler Spenderschweine
 - Passende Organgröße für den Menschen
 - Durch Zucht und nicht durch Klonen generiert
 - Minimale Anzahl notwendiger genetischer Modifikationen
 - Designiert Pathogen-frei (u.a. PCMV)
- Entwicklung einer klinisch anwendbaren Immunsuppression
 - Nicht nephrotoxisch
 - Kostimulationsblockade (CD40-CD40L)
- Auswahl geeigneter Patienten für eine klinische Pilotstudie
 - Kein Allotransplantat verfügbar
 - Kontraindikationen für alternative Unterstützungstherapien
- Schaffung der ethisch-rechtlichen Rahmenbedingungen
 - Informed Consent
 - Zulassung als ATMP

Exogenese als Zukunftsperspektive

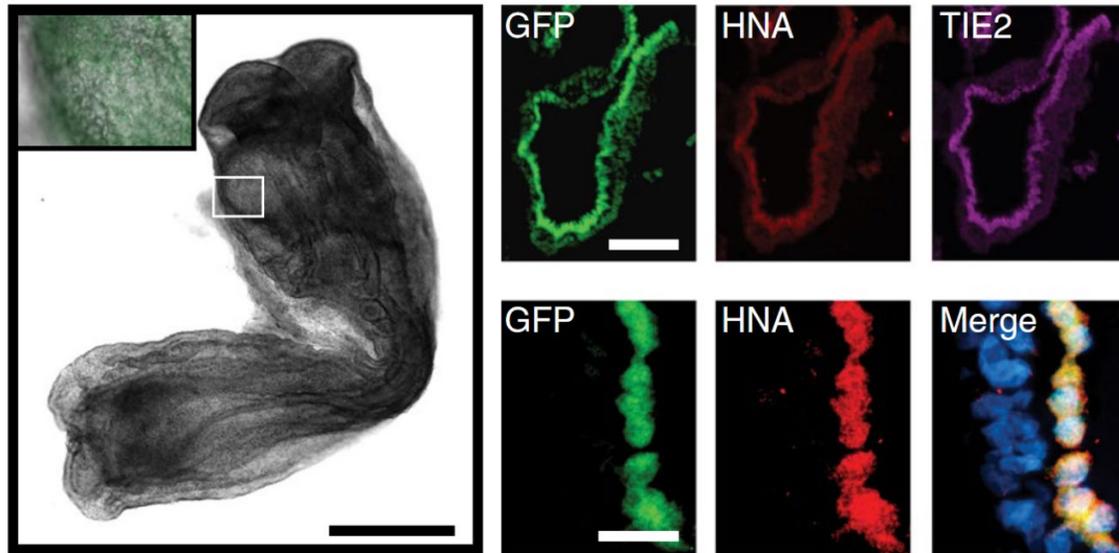
Xenotransplantation



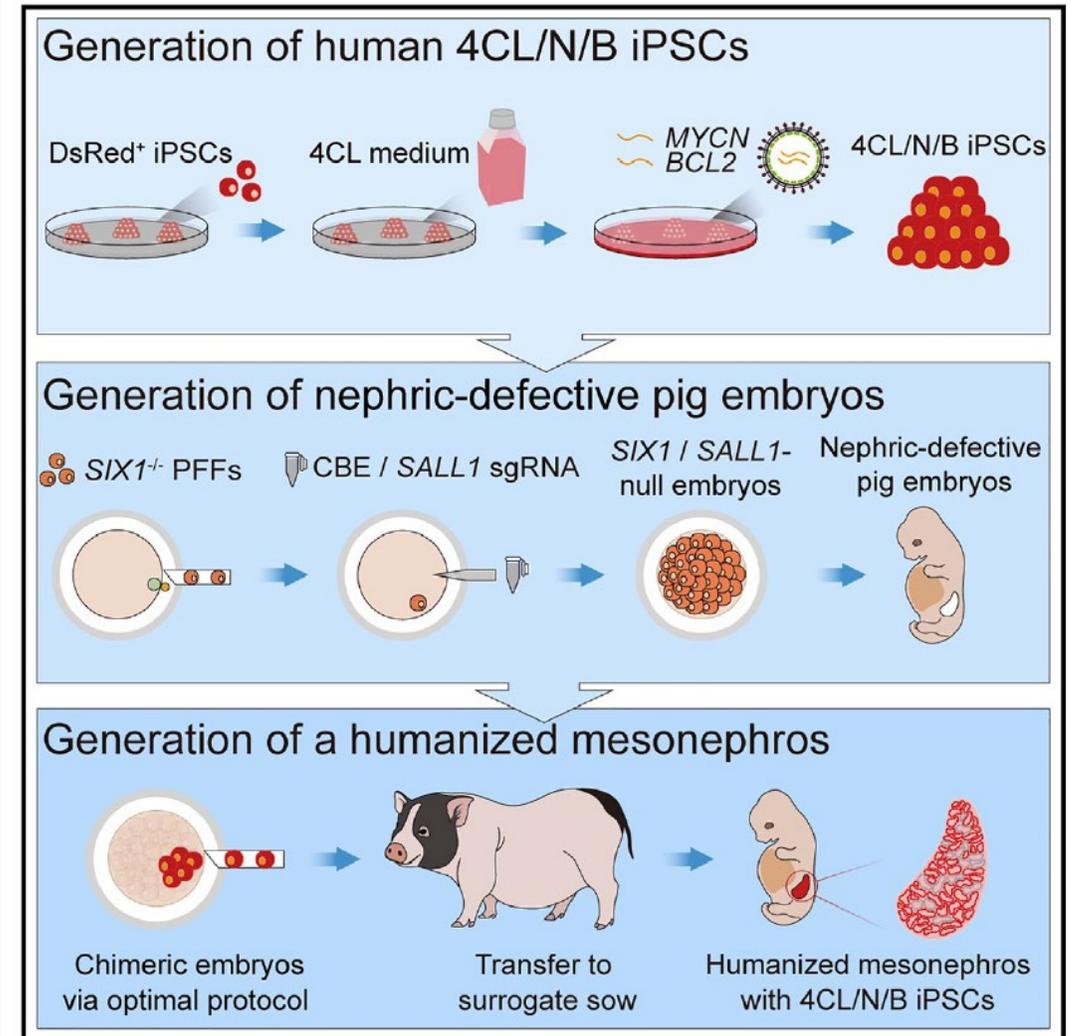
Exogenese



Exogenese als Zukunftsperspektive



Formation of a Day 18 pig embryo with human endothelium after complementation of *ETV2* null porcine blastocysts with human iPS cells.



Xenotransplantation – kommt sie noch oder ist sie schon da?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

